

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina – 2010/11

Fisiopatologia e Factores de Risco Genético associados a SSJ/NET
Será possível prevenir as toxicodermias graves?

Mariana Marques Gomes Pimenta

Orientadora:

Dr.^a Mónica Ferreira Caetano

Porto, Junho 2011

ARTIGO DE REVISÃO

Fisiopatologia e Factores de Risco Genético Associados a SSJ/NET

Será possível prevenir as toxicodermias graves?

Mariana Marques Gomes Pimenta¹

¹ Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua João de Barros, 138 A, Hab 03, 4150-416 Porto

marianapimenta@hotmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto

LISTA DE ABREVIATURAS

EUA – Estados Unidos da América

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase

HLA – *Human Leucocyte Antigen*

Ig - Imunoglobulina

IL-2 – Interleucina 2

IL-10 – Interleucina 10

INF- γ – Interferão gama

LES – Lupus Eritematoso Sistémico

MHC – Complexo Maior de Histocompatibilidade

NET – Necrólise epidérmica Tóxica

NK – *Natural Killer*

OR – Odds Ratio

RCT – Receptor das células T

RR – Risco relativo

SSJ – Síndrome de Stevens-Johnson

TNF- α – Factor de Necrose Tumoral alfa

US-FDA – United States, Food and Drug Administration

RESUMO

O Síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica constituem duas entidades clínicas caracterizadas essencialmente por um envolvimento mucocutâneo grave expresso pela apoptose dos queratinócitos e consequente separação da camada epidérmica da pele. Acredita-se que estas doenças fazem parte do espectro de reacções idiossincráticas a fármacos, apresentando um interesse acrescido na medida em que os fármacos implicados são de uso frequente, nomeadamente anti-convulsivantes e anti-hiperuricémicos. São reacções raras, mas apresentam elevada taxa de mortalidade associada, constituindo deste modo um problema de saúde pública.

A fisiopatologia destas toxicodermias não é compreendida na totalidade. São muitos os estudos que revelam pistas sobre os factores envolvidos: desde os relacionados com a imunidade celular até à evidência de polimorfismos genéticos que conferem maior susceptibilidade para o desenvolvimento destas reacções.

O desenvolvimento de estratégias de prevenção primária assume especial interesse para estas patologias, uma vez que o tratamento destas reacções potencialmente fatais não tem eficácia comprovada e os fármacos implicados são muitas vezes indispensáveis para o doente.

Esta revisão bibliográfica tem por objectivo visitar o estado actual do conhecimento acerca da fisiopatologia de SSJ/NET, na tentativa de estimar a possibilidade de prevenir estas toxicodermias graves. De facto, diversos estudos têm sido realizados com o objectivo de compreender os mecanismos fisiopatológicos e avançar com novas armas terapêuticas, mais dirigidas e eficazes. Actualmente, existe evidência favorável para o uso de marcadores genéticos na prevenção destas patologias, embora estudos adicionais sejam necessários.

Numa perspectiva global, ainda persistem numerosas dúvidas, nomeadamente na interligação dos factores e mecanismos imunológicos que podem estar implicados na génese das patologias, sendo desejável no futuro a obtenção de marcadores moleculares para prevenir a doença.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica, reacções idiossincráticas, fisiopatologia, marcadores genéticos, prevenção primária.

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis are two severe mucocutaneous diseases characterized by keratinocyte cell death by apoptosis and consequent detachment of the epidermis. They appear to be related to idiosyncratic drug reactions. The drugs most commonly involved are generally prescribed medication, such as anticonvulsants and allopurinol. Although they are rare reactions, they have high mortality rate, thus having a significant public health impact.

The pathogenesis of SSJ/NET is not completely understood but there are several immunocytological and genetic findings that provide some clues, such as the involvement of cytotoxic T cells and genetic susceptibility to these reactions.

There are currently no efficacious pharmaceutical interventions and so primary prevention strategies could be the most efficient approach to decrease mortality rate of these potentially fatal diseases.

The aim of this review is to consider pathogenic mechanisms of SSJ/NET and reflect on the possibility of avoiding these severe reactions. In fact, several studies have been made with the objective of understanding the underlying pathological mechanisms and go ahead with new therapies, more focused and efficient.

At the moment, there are favourable evidences for the use of genetic markers in the prevention of these pathologies, although more studies are required. In conclusion, there are still several doubts, mainly in the connection of the factors and immunological mechanisms that may be implicated in the pathogenesis of SSJ/NET, being desirable in the future the acquirement of molecular markers to prevent these severe diseases.

Keywords: *Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, idiosyncratic reactions, genetic markers, pathogenesis, primary prevention.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dr.^a Mónica Caetano por ter aceite a orientação científica deste trabalho, pela disponibilidade e simpatia com que sempre procurou esclarecer as dúvidas que foram surgindo na elaboração do mesmo, pela assertividade na definição dos objectivos, pela crítica à organização e conteúdo do texto e pelo constante estímulo e motivação.

ÍNDICE

MÉTODOS	8
INTRODUÇÃO.....	9
FISIOPATOLOGIA – CONHECIMENTO ACTUAL	12
1 – Marcadores genéticos relacionados com SSJ e NET	12
1.1 – Associação entre HLA-B*1502 e SSJ/NET induzidos por carbamazepina	13
1.2. – Associação entre o alelo HLA-B*5801 e SSJ/NET induzidas por alopurinol.....	15
1.3. – HLA-B*5701	16
2 – Mecanismo imunológico	17
2.1. – Mecanismo de apoptose dos queratinócitos	19
a) Interação Fas-FasL	19
b) Libertação de perforina e granzima B pelas células T citotóxicas.....	21
c) Secreção de granulizina	21
d) O papel do Factor de Necrose Tumoral α (TNF- α)	22
e) Outras citocinas	23
CONCLUSÃO	24
REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
ANEXOS.....	34

MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efectuada uma pesquisa de artigos em sites de publicação científica das bases *MEDLINE – PubMed, Up ToDate, B-on*. Foi ainda consultada a base de dados da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (www.dermo.pt). A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Novembro de 2010 e Março de 2011.

Os artigos foram seleccionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Foram excluídos artigos publicados em outras línguas que não o inglês, francês, espanhol ou português.

A pesquisa incluiu também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados e ainda a leitura de vários capítulos dos livros “*Dermatology*” – J. Bolognia e “*Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*” – K. Wolff.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) constituem duas entidades clínicas, potencialmente fatais, caracterizadas essencialmente por um envolvimento mucocutâneo grave que culmina na necrose e destacamento da camada epidérmica da pele, produzindo uma aparência de pele escaldada.

Em 1922, Stevens e Johnson descreveram dois casos de erupções cutâneas disseminadas, associadas a febre contínua, estomatite erosiva e grave envolvimento ocular ⁽¹⁾. Desde a primeira descrição, o SSJ ficou reconhecido como um distúrbio clínico com uma evolução prolongada e potencialmente fatal. Deverá ser distinguida do Eritema Multiforme (EM), entidade relativamente comum, caracterizada por um envolvimento mucocutâneo ligeiro, cuja clínica, etiologia, mecanismos fisiopatológicos e prognóstico são distintos de SSJ e NET. As semelhanças entre as três entidades foram alvo de debate durante décadas, sendo que actualmente SSJ e NET devem ser consideradas entidades distintas de EM ⁽²⁻⁵⁾.

O termo Necrólise Epidérmica Tóxica foi usado pela primeira vez em 1952, para descrever um distúrbio agudo severo, no qual havia um rápido e extenso envolvimento mucocutâneo com descolamento da epiderme, eritema e necrose, sendo inicialmente considerado distinto de SSJ ⁽⁶⁾. Acredita-se, actualmente, que estas patologias constituem dois extremos de um mesmo espectro de reacções epidermolíticas severas, diferindo apenas na superfície corporal afectada, definida pelo destacamento da epiderme ou sinal de *Nikolsky* positivo (separação epidérmica induzida por pequena pressão lateral da superfície cutânea) ⁽⁷⁾. Muitos são os estudos que revelam semelhanças nos mecanismos fisiopatológicos destas patologias, corroborando esta teoria. Assim, os critérios clínicos adoptados para a definição das reacções são quantitativos, de acordo com o grau de separação da epiderme, sendo no SSJ a superfície corporal afectada inferior a 10%, na NET estão envolvidos mais de 30% e quando a superfície afectada se encontra entre os 10% e os 30% denomina-se sobreposição SSJ/NET (*overlap*) ⁽⁸⁾. Contudo, não há consenso na aceitação destas patologias como variantes de um mesmo processo, sobretudo porque a patogénese dos distúrbios não é totalmente conhecida e alguns estudos revelam determinadas diferenças, nomeadamente histológicas e serológicas ⁽⁹⁾.

A sintomatologia inicial pode ser inespecífica, incluindo sintomas como febre, cefaleias, rinite e mialgias que usualmente precedem as manifestações mucocutâneas em alguns dias. Ardência ocular e odinofagia podem ocorrer mais tarde, concomitantemente com o envolvimento das mucosas. Em cerca de um terço dos doentes a sintomatologia inicial é inespecífica, outro terço apresenta envolvimento inicial das mucosas e nos restantes o exantema domina o quadro inicial. Independentemente da forma de apresentação, o aparecimento de sintomas constitucionais ou dor intensa devem alertar para o início de doença grave ⁽⁵⁾. O envolvimento

cutâneo é inicialmente simétrico, atingindo a face, porção superior do tronco e extremidades proximais. As porções distais dos membros são relativamente poupadas, embora o *rash* possa rapidamente envolver toda a superfície corporal em poucos dias ou até mesmo em poucas horas. As lesões iniciais usualmente são máculas de forma irregular, evoluindo para pápulas, vesículas, bolhas, placas de urticária ou eritema confluyente. O centro das lesões pode ser vesicular, purpúrico, ou necrótico. Numa segunda fase, desenvolvem-se grandes áreas de destacamento da epiderme. Na ausência de separação epidérmica deve ser pesquisado o sinal de Nikolsky ⁽⁵⁾. A extensão corporal afectada deve ser cuidadosamente avaliada uma vez que constitui um dos factores de prognóstico mais importantes ⁽⁷⁾.

A doença evolui por 5 a 7 dias, havendo uma evolução positiva posterior, marcada por uma reepitelização progressiva. Durante esta fase, que poderá durar semanas, podem ocorrer complicações graves que culminam na morte, nomeadamente pneumonia, edema pulmonar, sépsis e falência orgânica ⁽⁵⁾.

Recentemente foi proposta uma escala de avaliação (SCORTEN) com o objectivo de estimar a gravidade da doença com base em sete parâmetros clínicos e laboratoriais. Deste modo, pode ser possível prever a evolução clínica dos doentes com NET e aferir o risco de morte (Tabela I) ^(10, 11).

SSJ e NET são reacções raras, com uma incidência estimada de 1 a 6 casos de SSJ por milhão de habitantes/ano e 0.4 a 1.2 casos de NET por milhão de habitantes/ano ⁽⁵⁾. As variações de incidência encontradas na literatura podem ser explicadas pelo facto de a definição SSJ/NET/sobreposição SSJ-NET baseada na área de superfície corporal afectada não ser universalmente aceite, aliada a algum viés da amostra, tornando os resultados difíceis de comparar. Efectivamente, alguns factores estão associados ao aumento da incidência destas patologias, podendo explicar as diferenças regionais detectadas em estudos: o *background* genético da amostra seleccionada (HLA, enzimas metabolizadoras), variação na prescrição de fármacos, radioterapia ^(12, 13), algumas infecções víricas, imunizações ^(5, 14), existência de neoplasia ou doença do tecido conjuntivo, podem influenciar o número de casos obtidos ⁽¹⁵⁾. Para além destes factores, existe evidência de que a infecção pelo HIV se associa a um forte aumento na incidência de SSJ/NET ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Apesar de serem entidades raras, a taxa de mortalidade associada a estas patologias é elevada, variando de 5 a 12% para SSJ e cerca de 30% para NET ^(5, 20, 21). Estas reacções podem ocorrer em qualquer idade, sendo o risco aumentado a partir da quarta década de vida ⁽⁵⁾. O sexo feminino apresenta maior incidência de casos de NET (2:1) ⁽²²⁾. Pelo contrário, SSJ apresenta ligeiro predomínio no sexo masculino ⁽¹⁴⁾. Apesar da fisiopatologia não ser totalmente conhecida, tem sido estabelecido que os fármacos são o factor etiológico mais importante na génese das reacções, sendo estas reconhecidas como reacções idiossincráticas a fármacos desde 1995 ⁽¹⁸⁾. A correlação entre o fármaco

responsável e o desenvolvimento das lesões baseia-se apenas na sua relação temporal (habitualmente 1-3 semanas). Não existe, portanto, um teste fidedigno que permita comprovar a associação de um determinado fármaco com a reacção exibida, para além de que em muitos dos casos o doente é polimedicado. Pelo exposto, na maioria dos casos apenas se pode suspeitar da associação ⁽²³⁾, embora se consiga estabelecer a relação com um fármaco em cerca de 70% dos casos ⁽²⁴⁾. Mais de 220 substâncias foram estabelecidas como agentes etiológicos, embora sejam poucos os frequentemente implicados ⁽²³⁾. A lista inclui diversos fármacos como antibióticos (sulfonamidas, β -lactâmicos, quinolonas), anti-convulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina), anti-inflamatórios não-esteróides (grupo dos *oxicam*), anti-retrovirais (nevirapina e abacavir) e alopurinol. O alopurinol é o responsável pela maioria dos casos de SSJ/NET na Europa ^(15, 25). O risco de reacção idiossincrática é maior nos casos em que o início do tratamento foi recente comparativamente com tratamentos de longa duração ⁽¹⁵⁾.

As reacções adversas a fármacos constituem uma causa *major* de morbilidade e mortalidade. Algumas das reacções podem ser previstas com base na farmacocinética e farmacodinâmica da substância, sendo classificadas como reacções de hipersensibilidade tipo A (previsíveis e dose-dependentes). Outras, classificadas como reacções de hipersensibilidade tipo B ou idiossincráticas, são imprevisíveis e não podem ser explicadas com base nas propriedades farmacológicas da substância, tornando mais difícil a sua abordagem e controlo, como no caso de SSJ e NET ⁽²⁶⁾. Na sua génese usualmente está uma resposta imunitária específica a uma ou mais substâncias, constituindo uma forma de reacção de hipersensibilidade tardia. Nos raros casos em que houve novo contacto com o fármaco implicado, verificou-se o aparecimento da sintomatologia num espaço de tempo mais curto do que na reacção primária, o que sugere um processo de sensibilização ⁽¹⁴⁾.

O diagnóstico diferencial de SSJ/NET é amplo e inclui diversas reacções cutâneas como Eritema Multiforme, queimaduras, síndrome da pele escaldada estafilocócica, púrpura fulminante, pustulose exantemática aguda generalizada, fototoxicidade e doenças bolhosas autoimunes ^(5, 7). O diagnóstico baseia-se inicialmente na história clínica e exame físico, devendo proceder-se sempre a biópsia cutânea das lesões, sobretudo para excluir a maioria dos diagnósticos diferenciais ^(5, 14).

Actualmente, não existe um tratamento específico e eficaz para SSJ e NET. O rápido reconhecimento da doença e descontinuação da substância suspeita constitui o factor com maior influência na evolução e prognóstico. Pelo facto de não se conhecerem totalmente os mecanismos moleculares envolvidos, não foi ainda possível estabelecer um tratamento específico e mais eficaz ^(27, 28).

Uma vez que SSJ e NET são patologias raras, estudos randomizados são difíceis de realizar, o que dificulta a compreensão e investigação aprofundada destas reacções ⁽²⁷⁾. O mecanismo fisiopatológico que está na origem destas dermatoses é mal conhecido, contudo, especula-se que na sua origem esteja uma desregulação da imunidade celular que advém quer de predisposição genética, quer de factores extrínsecos, como fármacos ⁽⁴⁾. Idealmente, conhecendo as vias imunológicas implicadas, bem como factores de risco genético envolvidos, poderia ser possível prevenir ou actuar atempadamente nestas reacções potencialmente fatais. O estudo aprofundado da fisiopatologia de SSJ/NET pode constituir uma base importante para o manuseamento e prevenção destas reacções que, apesar de raras, apresentam elevada mortalidade associada.

FISIOPATOLOGIA – CONHECIMENTO ACTUAL

Os mecanismos de dano celular presentes no SSJ/NET não são compreendidos na totalidade, contudo, o facto de se verificar que na reexposição de um indivíduo ao mesmo fármaco o intervalo de tempo para o aparecimento de sintomas é mais curto e a sintomatologia é mais grave, aponta para um processo imuno-mediado ⁽²⁹⁾. O intervalo de tempo que medeia a exposição e o aparecimento das lesões aponta igualmente para um mecanismo imunológico. Acresce-se o facto de as rejeições de enxertos cutâneos poderem conduzir a um quadro clínico e histológico semelhante a NET, facto que suporta igualmente a hipótese de que esta patologia resulta de uma activação desregulada da imunidade celular ⁽³⁰⁾.

As reacções idiossincráticas a fármacos são reacções imprevisíveis nas quais se suspeita de um mecanismo imunológico subjacente, havendo alguma evidência científica que corrobora esta teoria ⁽²⁷⁾. Os metabolitos reactivos têm a capacidade de formar ligações covalentes com proteínas, alterando-as de forma a que se tornam imunogénicos, induzindo consequentemente, uma reacção imunológica ⁽³¹⁾. Contudo, a forma como o fármaco é metabolizado em diferentes espécies reactivas (ou quando há falha na sua metabolização) depende dos mecanismos específicos do indivíduo, os quais são determinados geneticamente. Deste modo, a fisiopatologia das reacções cutâneas fármaco-mediadas, como SSJ/NET, pode ser explicada quer por interacções imunológicas, quer por predisposição genética ⁽²⁷⁾.

1 – Marcadores genéticos relacionados com SSJ e NET

A identificação de factores de risco genético associados a reacções adversas severas, particularmente as idiossincráticas, constitui um passo importante para uma melhor gestão dos indivíduos em risco, para o uso mais seguro dos fármacos, para a diminuição dos custos de

saúde associados, bem como para o aperfeiçoamento do processo de síntese dos fármacos implicados ^(26, 32). Alguns exemplos clássicos, como polimorfismos na G6PD que levam a anemia hemolítica com o uso de certos anti-maláricos ou sulfonamidas ou o relaxamento muscular severo prolongado após o uso de suxametónio em indivíduos com défice de colinesterase, reforçam a importância do estudo genético no âmbito da prevenção primária ⁽²⁶⁾. Pelo elevado impacto mundial, os investigadores defendem o estudo global para a identificação das populações em risco genético ⁽³²⁾.

A base genética das reacções adversas a fármacos pode ser categorizada em dois grupos distintos. O primeiro grupo envolve os genes responsáveis pelos mecanismos farmacológicos, consistindo na alteração de enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras ou do próprio alvo farmacológico, que se traduzem numa acumulação anormal de fármaco no organismo ⁽³³⁾. O segundo grupo assenta em mecanismos do sistema imunitário, nomeadamente os que envolvem a molécula HLA, molécula essencial para a iniciação da resposta imunitária e para a morte celular (por apresentação de antígenos aos linfócitos T) ⁽³⁴⁾. Na maioria das reacções idiossincráticas, estima-se que a toxicidade resulte da interacção entre um alelo específico do HLA e o fármaco (ou metabolito) que desencadeia uma reacção imunológica ^(35, 36). No caso particular de SSJ/NET, o antígeno apresentado pela molécula específica do HLA classe I é reconhecido pelas células T CD8⁺ através do receptor específico, levando à activação e expansão clonal de células T que culmina na morte dos queratinócitos ⁽³⁷⁾. Convém referir que estas reacções são complexas e de origem poligénica, o que complica a sua detecção e prevenção, quando comparadas com reacções adversas tipo A (previsíveis e dose-dependentes) ⁽³⁸⁾. Existem inúmeros genes do HLA (com os loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) sendo o HLA-B o gene mais polimórfico de todo o genoma humano, com mais de 800 variantes reportadas ⁽³⁹⁾.

O ambiente exerce também um papel essencial, interagindo com a componente genética e determinando a susceptibilidade do indivíduo ⁽³³⁾.

A associação entre diferentes alelos do HLA e SSJ/NET tem sido reportada em diversos estudos, havendo evidência crescente de uma influência étnica marcada ⁽⁴⁰⁾. A ocorrência de reacções de hipersensibilidade em gémeos monozigóticos reforça a hipótese de que a susceptibilidade do indivíduo é geneticamente determinada ⁽³⁹⁾.

1.1 – Associação entre HLA-B*1502 e SSJ/NET induzidos por carbamazepina

A primeira grande associação entre um alelo do HLA e SSJ/TEN induzido por fármacos foi descrita para a população chinesa-Han em 2004. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o HLA-B*1502 e SSJ/NET induzido pela carbamazepina, na qual 100% dos

doentes eram portadores do alelo, contra apenas 3% de portadores que se mostraram tolerantes (OR de 2504) ⁽⁴¹⁾. Num estudo posterior, verificou-se que a associação se mantinha em chineses-Han residentes em outros locais geográficos, incluindo descendentes residentes nos EUA ⁽⁴²⁾. Estudos subsequentes confirmaram esta associação na população chinesa-Han ⁽⁴³⁾, mas também na China central ⁽⁴⁴⁾, em tailandeses ⁽⁴⁵⁾ e indianos ⁽⁴⁶⁾. Esta associação não se verificou em caucasianos ^(47, 48), japoneses ⁽⁴⁹⁾ e coreanos ⁽⁵⁰⁾, onde a frequência do alelo HLA-B*1502 na população é muito inferior. De facto, a frequência deste alelo no sudeste asiático é muito superior à encontrada em outros locais. Países como Taiwan, Hong-Kong, Tailândia e Malásia apresentam uma frequência de 4.3%, 7.2%, 6.1% e 8.4%, respectivamente, em oposição à população caucasiana, japonesa e coreana que apresentam uma frequência entre 0-0.1% ^(39, 51). A baixa prevalência deste alelo pode justificar a falta de associação do HLA-B*1502 ao SSJ/NET induzido por carbamazepina em estudos com caucasianos, japoneses e coreanos ⁽⁵²⁾.

Diferentes marcadores genéticos têm sido pesquisados, na medida em que existe uma clara variação populacional nos alelos implicados. Numa população japonesa, foi relatada a associação de SSJ/NET induzidos por carbamazepina e o HLA-B*1511 ⁽⁵³⁾ que à semelhança do HLA-B*1502, pertence à família HLA-B75. Do mesmo modo, foram detectadas, na Tailândia e Índia, associações com o HLA-B*1508, HLA-B*1511 e HLA-B*1521, todos pertencentes ao grupo supracitado. Este facto sugere que as subfamílias pertencentes ao serotipo HLA-B27 podem estar envolvidas nas reacções SSJ/NET induzidas por carbamazepina ⁽⁵²⁾.

Num estudo recente, o alelo HLA-B*5901 foi sugerido como marcador genético para o SSJ induzido por carbamazepina na população japonesa (RR=15.16), contudo, pela amostra reduzida, são necessários mais estudos para validar esta informação ⁽⁵⁴⁾. Foi também reportada em japoneses, uma forte associação entre o HLA-A*3101 e SSJ/NET induzida por carbamazepina ⁽⁵⁵⁾, associação não verificada em chineses-Han. Em caucasianos, foi reportada uma associação, embora fraca, entre o HLA-B44 e o SSJ/NET induzido por carbamazepina ⁽⁴⁷⁾. Parece haver alguma ligação entre os factores genéticos implicados e o fenótipo da doença, como demonstrado num estudo da população japonesa que apresenta uma forte associação entre o HLA-A*0206 e SSJ/NET com graves complicações oculares ⁽⁵⁶⁾. Do mesmo modo, parece haver um papel protector do HLA-B*0702 contra as reacções adversas induzidas por carbamazepina em caucasianos ⁽⁴⁸⁾.

À semelhança da carbamazepina, foram descritas associações entre o HLA-B*1502 e SSJ/NET induzidos por outros anti-epilépticos, nomeadamente pela fenitoína numa população tailandesa ⁽⁴⁵⁾ e oxacarbazepina numa população chinesa-Han ⁽⁵⁷⁾. A associação de SSJ/NET com o uso de lamotrigina não pode ser excluída, como revela um estudo realizado em chineses-Han, embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo (a interpretar com cautela pela

amostra reduzida do estudo)⁽⁵⁸⁾. Esta associação tinha já sido sugerida por diversos autores^(43, 47, 59). Pode ser concluído que os anti-convulsivantes aromáticos partilham um factor de risco genético comum (o alelo HLA-B*1502), possivelmente por se processar um reconhecimento de antígeno semelhante, apesar de a associação verificada para a carbamazepina ser bastante superior⁽⁵²⁾.

Na Europa, não foi encontrado um alelo específico que apresentasse uma associação forte entre o uso de lamotrigina e SSJ/NET. Foram sugeridas possíveis associações com o HLA-B*38⁽⁴⁷⁾, HLA B*5801, HLA-A*6801, HLA-Cw*0718, HLA-DQB1*0609 e HLA-DRB1*1301, sendo necessários mais estudos para aferir da verdadeira associação⁽⁵⁹⁾.

Os dados disponíveis na actualidade sugerem que o alelo HLA-B*1502 constitui um factor de risco para as reacções de SSJ/NET induzidas por carbamazepina e outros anti-convulsivantes de estrutura similar. Acresce-se o facto de a associação ser específica para SSJ/NET e não ocorrer para outras reacções cutâneas adversas a fármacos, como sugerido por Hung *et al*⁽⁴²⁾. Pela crescente evidência foi recentemente proposta pela US-FDA a genotipagem para o HLA-B*1502 em indivíduos de alto risco (incluindo descendentes de asiáticos) antes de iniciar terapia com carbamazepina⁽⁶⁰⁾. Devido à falta de evidência e baixa frequência do alelo em não-asiáticos, a genotipagem para o HLA-B*1502 nestas populações parece ter interesse reduzido⁽⁶⁰⁾. Fármacos com estrutura similar devem também ser evitados em indivíduos positivos para o HLA-B*1502⁽⁶¹⁾.

1.2. – Associação entre o alelo HLA-B*5801 e SSJ/NET induzidas por alopurinol

A forte associação entre o alelo HLA-B*5801 e SSJ/NET induzidos por alopurinol foi verificada em diferentes estudos e para diferentes populações, nomeadamente em chineses-Han⁽⁶²⁾, tailandeses⁽⁶³⁾, em Taiwan⁽⁶²⁾, mas também em europeus⁽⁴⁷⁾ e japoneses^(49, 64). Para os últimos, existe uma associação estatisticamente significativa deste alelo com a doença induzida por alopurinol, apesar da baixa frequência do alelo na população japonesa (<1%)⁽⁴⁹⁾.

Embora esta associação seja mais forte para os chineses quando comparada com os europeus, o alelo HLA-B*5801 parece ter uma distribuição mais uniforme entre os diferentes grupos étnicos, o que não se verificava com o alelo HLA-B*1502⁽⁵⁰⁾.

Os estudos realizados nesta área permitem concluir que o HLA-B*5801 é um potencial biomarcador genético para SSJ/NET induzido por alopurinol em diferentes populações e etnias, independentemente da frequência alélica⁽⁵²⁾.

1.3. – HLA-B*5701

O estudo deste alelo fornece uma evidência suplementar da influência genética nas reacções de hipersensibilidade a fármacos, contudo, os estudos aqui apresentados não são específicos de SSJ/NET. Um leque mais vasto de sintomas é utilizado para a definição de reacção e hipersensibilidade ao abacavir.

O alelo HLA-B*5701 parece exibir forte associação com as reacções de hipersensibilidade ao abacavir, como demonstrado por diversos autores ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. Mallal *et al* (2003) sugeriram que a combinação de HLA-B*5701, HLA-DR7 e HLA-DQ3 apresenta um valor preditivo positivo de 100% para reacções de hipersensibilidade ao abacavir ⁽⁶⁶⁾.

A frequência deste alelo é mais elevada em caucasianos, sugerindo-se a genotipagem para HLA-B*5701 antes de iniciar a terapêutica neste grupo, como meio de diminuir a incidência de reacções de hipersensibilidade a este fármaco ⁽⁴⁰⁾. Efectivamente, estudos revelam que evitar a terapêutica com abacavir em indivíduos portadores do alelo HLA-B*5701, permite reduzir significativamente o número de reacções de hipersensibilidade, pelo que a genotipagem se mostra uma estratégia com elevado custo-efectividade ^(68, 69). No entanto, o facto de o indivíduo ser HLA-B*5701 negativo não garante a não existência de reacção de hipersensibilidade ao abacavir ⁽⁷⁰⁾.

Mais uma vez, parece haver uma clara discrepância étnica, uma vez que esta associação é muito forte em caucasianos, mas não em asiáticos ou coreanos ⁽⁷¹⁾. Para estas populações, a genotipagem antes do início da terapêutica não confere qualquer vantagem, devendo privilegiar-se a clínica, ponderando a descontinuação do fármaco quando necessário ⁽⁷¹⁾.

A evidência aponta para que a susceptibilidade genética para SSJ/NET seja específica para determinado fármaco, fenótipo e etnia ⁽⁵⁸⁾.

Diversos estudos relatam associações estatisticamente significativas entre determinados alelos do HLA-B e SSJ/NET fármaco-induzidos, contudo, parece claro que este factor genético não é condição necessária, nem suficiente para explicar a patologia, uma vez que a reacção não ocorre em todos os indivíduos portadores do alelo específico ^(47, 62). Actualmente, a maioria dos biomarcadores genéticos disponíveis para as diversas reacções idiossincráticas limitam-se ao HLA, enzimas metabolizadoras e proteínas transportadoras ⁽⁷²⁾. Com a crescente evolução tecnológica, será desejável que no futuro seja possível identificar factores genéticos específicos implicados nestas reacções, em particular para SSJ/NET ⁽⁷³⁾, delineando uma região específica do HLA ou pesquisando novas associações em diferentes regiões do genoma ⁽⁴⁷⁾.

A genotipagem do HLA poderá estratificar o risco de hipersensibilidade em grupos específicos de indivíduos, permitindo um tratamento mais personalizado. Contudo, os doentes deverão ser monitorizados mesmo sendo HLA-negativos ⁽⁷⁴⁾.

Apesar de haver forte evidência de associação entre os alelos do HLA e SSJ/NET, não se conhecem as funções específicas dos alelos implicados. Sabe-se que é necessária a activação de células T que são HLA específicas para desencadear uma resposta imunológica ⁽⁵²⁾. Existe também a possibilidade de que certas proteínas do HLA tenham maior afinidade para fármacos ou metabolitos do que outras, mediante ligações covalentes ou não-covalentes. Acresce-se a evidência de algum efeito protector proporcionado por determinados alelos do HLA, como o HLA-B*0702 em caucasianos. Para uma melhor compreensão da fisiopatologia de SSJ/NET, são necessários estudos funcionais, juntamente com uma abordagem genómica ⁽⁵²⁾.

2 – Mecanismo imunológico

Diversas teorias têm sido propostas na tentativa de explicar o mecanismo que está na base das reacções de hipersensibilidade a fármacos e a forma como a substância agressora é reconhecida pelo organismo. A teoria dos haptenos assume que uma pequena molécula do fármaco apenas pode ser reconhecida pelo sistema imunitário após a ligação covalente com um peptídeo endógeno, como acontece na reacção a β -lactâmicos ⁽⁷⁵⁾. Em contrapartida, o *p-i concept* propõe a hipótese de o fármaco (ou derivado) se poder ligar directamente, através de uma ligação não-covalente, aos receptores imunológicos (como os RCT) procedendo deste modo à activação das células T, teoria capaz de explicar a reacção verificada com a carbamazepina ⁽⁷⁶⁾. Ambas as teorias sugerem que a hipersensibilidade a fármacos envolve a interacção de moléculas específicas do HLA, RCT e antígenos provenientes do fármaco ⁽⁷⁵⁾. A evidência actual suporta esta teoria, havendo uma clara associação entre determinadas reacções de hipersensibilidade e moléculas específicas do HLA, em particular do HLA-B ⁽⁷⁵⁾.

As moléculas do HLA desempenham um papel central nas reacções imunológicas, pois são as responsáveis pela apresentação de antígenos ao RCT, iniciando uma resposta imunitária específica. Estas moléculas são classicamente divididas em duas classes principais. As moléculas do HLA de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) estão presentes em todas as células nucleadas e apresentam os antígenos intracelulares às células T citotóxicas CD8⁺. Por outro lado, as moléculas do HLA de classe II estão presentes apenas nas células do sistema imunitário, fazendo a apresentação de antígenos extra-celulares às células T_H CD4⁺. É o complexo HLA-antígeno-RCT que inicia a resposta imunitária específica para o antígeno apresentado ⁽³⁹⁾.

O fenótipo das reacções de hipersensibilidade tardia é ditado pelo padrão imunológico que lhe dá origem, havendo nas doenças bolhosas (como SSJ/NET) predomínio de células T CD8⁺, enquanto nas não bolhosas se verifica predomínio de células T CD4⁺, embora esta associação clássica seja simplista e nem sempre verificada ⁽⁷⁷⁾. A orientação das células T como Th₁ ou Th₂, é feita consoante as citocinas produzidas, sendo que as primeiras produzem maioritariamente IL-2 e as segundas produzem INF-γ, entre outros factores. Os clones CD4⁺ são usualmente Th₂ enquanto os clones CD8⁺ se comportam usualmente como Th₁ ⁽⁷⁷⁾.

Baseado na evidência actual e na tentativa de explicar a fisiopatologia das reacções de SSJ/NET, pode aventar-se que o fármaco, ligado ou não a um péptido desconhecido, se pode combinar com a molécula do HLA classe I específica, presente na superfície celular dos queratinócitos e/ou outras células apresentadoras de antígenos. As células apresentadoras de antígenos vão activar os linfócitos T, resultando numa expansão clonal de células T CD8⁺ que iniciam uma resposta imunitária dirigida contra os queratinócitos, conduzindo à apoptose dos mesmos ⁽⁷⁵⁾. Na verdade, estudos bioquímicos e morfológicos realizados em lesões precoces demonstram a apoptose destas células, enquanto que os dados histológicos na doença tardia revelam necrose da epiderme ⁽⁷⁸⁾.

Embora a sequência de eventos moleculares e celulares não seja totalmente conhecida, diversos estudos fornecem pistas para a compreensão da fisiopatologia de SSJ/NET. Acredita-se então que na sua génese está uma desregulação do sistema imunológico, havendo evidência crescente a favor desta hipótese. Os achados clínicos, histopatológicos e imunológicos suportam a hipótese actualmente aceite de que as células T citotóxicas estão implicadas numa fase inicial das reacções de SSJ/NET ^(7, 79). O padrão imunológico das lesões iniciais sugere que uma reacção mediada por células T citotóxicas leva à apoptose maciça dos queratinócitos, traduzindo-se pela separação precoce da epiderme da derme ^(5, 80). Efectivamente, o líquido presente nas bolhas dos doentes contém células T, predominantemente CD8⁺, bem como níveis elevados de receptor solúvel de IL-2 (marcador da sua activação), sugerindo que o mecanismo de apoptose possa ser iniciado pelas células T citotóxicas, que são recrutadas para o local das lesões ^(37, 81). O estudo dirigido aos linfócitos presentes no fluído revela que estes apresentam expressão elevada de CD56, indicando que potencialmente correspondem a linfócitos com propriedades citotóxicas. O mesmo estudo revelou que as células presentes nas lesões cutâneas têm a capacidade de induzir a apoptose de queratinócitos autólogos na presença da substância agressora sem reestimulação, facto sugerido já em estudos anteriores e que demonstra que as células T citotóxicas estão implicadas no mecanismo de apoptose celular ⁽⁸¹⁾.

Para além das células T CD8⁺, estudos revelam a presença de células T CD4⁺, sobretudo na derme de doentes com SSJ/NET, o que leva alguns autores a considerar que estas células são

também intervenientes na génese das lesões ^(79, 82). Deste modo, e juntamente com as citocinas que se encontram aumentadas, as patologias SSJ/NET parecem corresponder a um padrão misto de Th₁/Th₂ ⁽²³⁾.

Os mecanismos de apoptose mediados pelas células T citotóxicas processam-se de duas formas principais: pela interacção Fas-FasL e pela produção de grânulos citotóxicos ⁽⁸³⁾.

Apesar de as células T constituírem elementos essenciais na fisiopatologia, acredita-se que outros agentes têm um papel importante, nomeadamente as células NK, os queratinócitos, monócitos e macrófagos, intervindo directamente ou por intermédio de citocinas ⁽²³⁾. De facto, as células inflamatórias presentes nas lesões cutâneas são em pequeno número e, portanto, incapazes de explicar a dimensão da lesão verificada nos doentes, sugerindo a intervenção de mediadores solúveis que contribuam para a morte dos queratinócitos ⁽³⁷⁾.

2.1. – Mecanismo de apoptose dos queratinócitos

O mecanismo molecular específico que induz a apoptose dos queratinócitos permanece desconhecido, contudo, os diversos estudos realizados na área da biologia molecular permitiram avançar com hipóteses para explicar este mecanismo de morte celular programada em doentes com SSJ/NET:

a) Interacção Fas-FasL

Um dos mecanismos reconhecidos de apoptose processa-se por activação do receptor de morte celular Fas através do seu ligando (FasL) induzindo subsequentemente uma cascata de eventos com a activação de caspases que termina na apoptose. A molécula Fas é expressa em numerosas células, incluindo os queratinócitos, enquanto que o FasL se expressa maioritariamente em células T activadas e células NK, sendo estas capazes de induzir apoptose por esta via. Uma outra molécula, sFasL, solúvel, resulta da clivagem do FasL da membrana celular de células mononucleares e apresenta capacidade de induzir apoptose pelo mesmo mecanismo de FasL ⁽⁸⁴⁾.

Alguns estudos revelam que os queratinócitos de doentes com NET expressam elevadas quantidades de FasL na superfície celular, contrariamente ao que acontece na pele normal que apresenta uma baixa quantidade deste ligando ^(79, 85-87), embora este achado não tenha sido verificado por Abe *et al* em 2008 ⁽⁸⁴⁾. Neste sentido, foi proposto que o FasL não se encontra na superfície celular do queratinócito, sendo uma molécula intracelular que pode ser transportada para a superfície em caso de dano celular ⁽⁸⁸⁾.

A molécula Fas, presente constitutivamente nos queratinócitos é estimulada por TNF- α e INF- γ , citocinas importantes na citotoxicidade induzida pelas células T. De facto, parece haver

também uma sobreexpressão de Fas na epiderme de doentes com NET, embora não seja verificado em todos os estudos ⁽⁸²⁾.

Perante a evidência actual, há quem defenda que o queratinócito apresenta o papel principal na génese das reacções, pela sobreexpressão de Fas/FasL, com confirmada actividade lítica *in vitro* de FasL ⁽⁷⁸⁾. Os queratinócitos na NET apresentam Fas, mas também FasL na superfície celular, o que propicia excepcionalmente a interacção destes componentes entre células adjacentes, conduzindo à morte celular de um elevado número de queratinócitos, por contacto célula a célula, podendo explicar o envolvimento de grande superfície epidérmica (Figura I) ⁽⁸⁷⁾. Existe também evidência de que as concentrações séricas de sFasL, secretadas por células mononucleares, estão aumentadas em doentes com SSJ/NET, podendo constituir um potencial interveniente na apoptose (Figura II) ^(84, 89). De facto, o sFasL parece ser um mediador importante da apoptose no SSJ/NET, como revela um estudo em que o uso de anti-sFasL em cultura reduziu o número de células apoptóticas de uma forma dose-dependente, o que suporta a teoria de que a apoptose dos queratinócitos é também mediada pela interacção Fas-sFasL ⁽⁸⁴⁾. Na sequência destes achados, a molécula sFasL foi proposta para marcador precoce de doença pelos autores ⁽⁸⁶⁾. O *background* genético do indivíduo pode influenciar a sensibilidade órgão-específica à molécula sFasL resultando em diferentes fenótipos de doença ⁽⁸⁴⁾. Na verdade, a molécula sFasL encontra-se elevada em outras patologias como Hepatite B crónica, silicose, LES e doença de Still, mostrando que a elevação deste factor não é específica de SSJ/NET ⁽⁸⁹⁾.

Tem sido sugerido nos diversos estudos que a morte celular por activação de Fas constitui um importante passo inicial que culmina na apoptose epidérmica difusa em doentes com NET. A hipótese de que a apoptose dos queratinócitos é induzida pelo Fas é reforçada pelo facto de se evitar a lise celular *in vitro* pelo bloqueio da ligação Fas/FasL ⁽²⁷⁾. Com base neste resultado, foi impulsionado o uso de alta dose de Ig anti-Fas no tratamento de SSJ/NET para impedir a sinalização de morte celular e evitar assim a progressão da doença. Diversos estudos incidindo do tratamento de SSJ/NET com Ig anti-Fas endovenosa foram publicados, no entanto os resultados obtidos foram controversos, havendo boa evolução registada em alguns casos contra um benefício duvidoso encontrado em outros, sendo discutível o uso desta terapêutica ^(5, 90).

Apesar de ser consensual que esta via de apoptose está implicada na fisiopatologia de SSJ/NET, não é compreendido na totalidade o que causa a sobreexpressão de Fas/FasL nos queratinócitos e a forma como as células T citotóxicas regulam este facto ⁽⁷⁾.

b) Libertação de perforina e granzima B pelas células T citotóxicas

As células T citotóxicas e as células NK têm a capacidade de induzir a morte celular pela libertação de grânulos como a perforina e granzima B. A perforina é uma proteína citolítica libertada por exocitose que, quando ancorada à membrana celular da célula-alvo, promove a formação de poros que permitem a passagem de moléculas líticas e inflamatórias, como as granzimas, para o interior da célula. As granzimas são moléculas com elevado potencial citolítico que podem promover a apoptose celular através de vias dependentes ou não de capases ⁽⁸³⁾.

Foi apurada a expressão elevada de perforina e granzima B no interior de bolhas de doentes com NET e verificou-se que estas aparecem numa concentração superior à encontrada nas células mononucleares do sangue periférico, o que sugere a produção local destas proteínas ^(14, 83). Foi também relatada a relação destas citocinas com a gravidade da doença, podendo estas constituir um marcador para aferir da actividade e/ou severidade da doença ⁽⁸³⁾.

Um estudo experimental concluiu que as células T citotóxicas de um grupo de doentes com NET eram restritas ao HLA classe I e induziam a apoptose pela via da perforina/granzima. Foi verificado que a citotoxicidade do fluido das lesões destes doentes podia ser bloqueada utilizando inibidores das moléculas perforina e granzima B, mas não era conseguida bloqueando a via Fas/FasL ^(81, 91). Embora a amostra utilizada tenha sido reduzida, este estudo constitui uma evidência importante para esclarecer o mecanismo de apoptose em SSJ/NET.

Estes dados suportam a teoria de que a apoptose dos queratinócitos se processa pela via da perforina/granzima, desencadeada por células T citotóxicas fármaco-específicas. Este mecanismo de apoptose opera em conjunto com a via Fas/FasL que, contribui posteriormente para o dano da epiderme ⁽¹⁴⁾. Contudo, estes mecanismos podem não ser capazes de explicar a apoptose maciça que se verifica em SSJ/NET, já que estes mediadores se encontram igualmente elevados em outras patologias cutâneas fármaco-mediadas como o exantema maculopapular, que não apresenta a mesma dimensão de apoptose ⁽³⁷⁾.

c) Secreção de granulizina

Existe uma clara discrepância entre a quantidade de células imunitárias presentes nas lesões e a dimensão de apoptose verificada. Este facto, levou à investigação de proteínas e/ou citocinas que pudessem amplificar a resposta das células T citotóxicas. Actualmente, sugere-se que a granulizina, juntamente com FasL, constituam os mecanismos que permitem a amplificação da apoptose ⁽⁷⁾.

A granulizina é uma proteína catiónica lítica libertada por linfócitos T CD8⁺ e células NK que apresenta propriedades pró-inflamatórias e quimiotáticas, admitindo-se que apresenta um

papel importante na imunidade celular. É uma molécula capaz de induzir a morte celular sem o contacto directo com a célula-alvo ⁽⁹²⁾.

Foi verificado num estudo dirigido, que as células CD8⁺/CD56⁺ presentes nas lesões de doentes com SSJ/NET apresentam expressão elevada de granulizina, contrariamente ao encontrado para as células CD4⁺. Constitui a molécula citotóxica em maior concentração no fluído das lesões, quando comparada com outras como sFasL, perforina ou granzima B. Verificou-se que a expressão elevada desta molécula não ocorre em indivíduos saudáveis ou com outras patologias bolhosas como o eritema maculo-papular ou penfigóide bolhoso, tornando-a específica de SSJ/NET e com uso potencial para o diagnóstico diferencial, evitando assim o uso de biópsia cutânea ^(37, 93).

A citotoxicidade da granulizina presente nas lesões de SSJ/NET foi comprovada em ensaios *in vitro*, revelando que esta se processa de uma forma dose-dependente ⁽³⁷⁾. Efectivamente, existe evidência de que os níveis de granulizina encontrados no fluído das lesões se correlacionam com a gravidade da doença. Este achado sugere que a granulizina possa ser usada para monitorizar a progressão da doença ⁽³⁷⁾.

A granulizina parece ser uma molécula chave na apoptose dos queratinócitos verificada nos doentes com SSJ/NET, com um impacto superior ao das outras moléculas envolvidas. De facto, parece haver maior viabilidade celular, verificada num estudo *in vitro*, quando se procede à introdução de anticorpos anti-granulizina na amostra contendo fluído das lesões, em comparação com a introdução de anticorpos anti-sFas, anti-granzima B e anti-perforina, sendo que para esta última o resultado não foi sequer estatisticamente significativo ⁽³⁷⁾. Este resultado pode estar de acordo com o facto de a granulizina ser a molécula com mais influência na fisiopatologia da doença, embora as outras moléculas possam aumentar a morte celular global, como relatado no mesmo estudo. A favor desta hipótese está um estudo realizado em ratinhos *nude*, no qual foi possível induzir uma doença bolhosa com considerável necrose dérmica e epidérmica, de aparência semelhante a SSJ/NET, através da injeção subcutânea de granulizina purificada. Note-se que não foram obtidos quaisquer resultados com a injeção de granzima B, mesmo em quantidades superiores às encontradas nas lesões de doentes ⁽³⁷⁾.

A presente evidência alerta para a importância da granulizina como factor chave na génese das lesões de SSJ/NET, destacando uma potencial via de intervenção terapêutica e de diagnóstico ⁽³⁷⁾.

d) O papel do Factor de Necrose Tumoral α (TNF- α)

O TNF- α encontra-se em concentração elevada nos queratinócitos, no fluído das lesões de SSJ/NET, bem como nas células mononucleares e macrófagos do sangue periférico ^(5, 83). É

uma citocina produzida maioritariamente pelas células T citotóxicas e apresenta a capacidade de aumentar a expressão do MHC, bem como de Fas e FasL na superfície celular de queratinócitos humanos, podendo contribuir deste modo para os mecanismos de lesão ^(14, 75). Esta citocina possui ainda a capacidade de induzir a adesão celular, bem como a activação de células T e monócitos.

O aumento de TNF- α relatado em doentes com SSJ/NET faz acreditar que esta molécula possa contribuir para o mecanismo de lesão celular. Neste sentido, foi sugerida uma via para a apoptose dos queratinócitos que envolve o TNF- α como elemento responsável pela activação da morte celular. Existe alguma evidência de que o TNF- α pode induzir uma via independente de apoptose quando combinado com o seu receptor TNF-R₁ ^(40, 94). Foi reportada num estudo a expressão elevada do complexo TNF-TNF-R₁, o que pode estar de acordo com a activação desta via ⁽⁸⁴⁾. Paradoxalmente, a ligação do TNF- α ao seu receptor pode activar também uma via anti-apoptótica nos queratinócitos. Ainda não está demonstrado qual será a via predominante e se o TNF- α terá efeito apoptótico ou anti-apoptótico nos doentes com SSJ/NET ⁽⁹⁴⁾. Por outro lado, o TNF- α é uma citocina inflamatória que está aumentada em diversas patologias inflamatórias, como o LES, não sendo portanto provável que constitua um marcador isolado e específico de SSJ/NET ⁽⁹⁵⁾.

Em concordância com este mecanismo de apoptose, foi proposta a terapêutica com anti-TNF nos doentes com SSJ/NET. No entanto, não foi comprovada a sua eficácia e o fármaco utilizado (talidomida) foi associado a elevada mortalidade, o que levou à cessação do seu uso ⁽⁵⁾. O aumento de mortalidade associado pode ser indicador de que a via activada pelo TNF é a anti-apoptótica. No entanto, foi demonstrado em ensaios *in vitro*, que a talidomida actua como co-estimulador das células T citotóxicas, o que pode ser justificação suficiente para os efeitos deletérios desta terapêutica ⁽⁹⁴⁾.

e) Outras citocinas

Para além das moléculas das vias Fas/FasL, perforina/granzima B, granulizina e TNF- α , é sabido que outras citocinas estão aumentadas nos doentes com SSJ/NET, nomeadamente INF- γ , IL-6, IL-10 ^(14, 40).

A molécula INF- γ é produzida sobretudo pelas células T citotóxicas e, à semelhança do TNF- α , tem a capacidade de aumentar a expressão de Fas, FasL e MHC na superfície celular dos queratinócitos, de uma forma dose-dependente. É um mediador expresso em grande escala na pele de doentes com SSJ/NET que modula a resposta imunitária, tornando as células mais susceptíveis à acção linfócitos T citotóxicos ^(4, 14, 75). O INF- γ é também responsável pela

activação dos queratinócitos, um pré-requisito que se mostrou importante para a indução de apoptose pela via da perforina/granzima B ⁽⁸¹⁾.

Os macrófagos podem ser activados pelo INF- γ e melhorar a função das células apresentadoras de antígenos, para além de produzirem importantes citocinas como IL-6 e TNF- α , contribuindo desse modo para a morte dos queratinócitos ⁽⁷⁹⁾.

A IL-10, pelo contrário, actua de uma forma protectora, diminuindo a sobreexpressão de FasL induzida pelo INF- γ . É uma citocina reguladora encontrada em concentração elevada em doentes com NET, provavelmente com o intuito de atenuar e controlar os efeitos da doença ⁽²³⁾.

Os estudos realizados até à data permitem compreender em parte os mecanismos moleculares envolvidos em SSJ/NET. Alguns factores são encontrados em concentração elevada nos doentes com estas toxicodermias, denotando uma possível função na génese das lesões. Assim, pode estimar-se que os principais intervenientes na fisiopatologia de SSJ/NET sejam as células T CD8⁺, induzindo a apoptose dos queratinócitos através da via Fas/FasL, bem como da via perforina/granzima B. Acresce-se a importância da molécula FasL na superfície dos queratinócitos e da granulizina, que podem contribuir para uma amplificação da apoptose e justificar a dimensão do envolvimento cutâneo verificado nestas patologias. Convém não descurar das inúmeras citocinas que se encontram em número elevado nestas patologias e que podem apresentar um papel proeminente para a lesão cutânea.

Apesar de haver alguns indícios que apontam para os mecanismos fisiopatológicos, o modo como a substância agressora influencia estes elementos é ainda objecto de estudo ⁽⁷⁾.

CONCLUSÃO

A fisiopatologia de SSJ/NET ainda não é totalmente conhecida, no entanto os diversos estudos realizados nesta área permitem obter pistas que apontam para os mecanismos moleculares envolvidos.

A importância deste tema resulta do facto de estas patologias constituírem reacções idiossincráticas graves em resposta a fármacos de uso generalizado. Não havendo um tratamento eficaz torna-se importante investir no conhecimento dos mecanismos de lesão celular para desta forma intervir de um modo mais adequado e dirigido à doença, idealmente sob a forma de prevenção primária. O estudo aprofundado da fisiopatologia de SSJ/NET pode constituir uma base importante para a abordagem e prevenção destas reacções que, apesar de raras, apresentam elevada mortalidade associada.

A evidência actual aponta para a existência de uma desregulação da imunidade celular (sobretudo mediada por células T CD8⁺) havendo uma evidente predisposição genética, traduzida por diferenças individuais e étnicas.

A identificação de factores de risco genético associados a reacções adversas severas, particularmente as idiossincráticas, constitui actualmente um passo importante para uma melhor abordagem dos indivíduos em risco e para o uso mais seguro dos fármacos. Efectivamente, têm sido relatadas fortes associações entre alguns alelos do HLA e SSJ/NET induzidos por determinados fármacos, abrindo caminho para o uso de marcadores genéticos como forma de prevenção. Assim, os dados disponíveis na actualidade sugerem que o alelo HLA-B*1502 constitui um factor de risco para as reacções de SSJ/NET induzidas por carbamazepina e outros anti-convulsivantes de estrutura similar. Neste sentido, foi recentemente proposta a genotipagem para o HLA-B*1502 dos indivíduos de alto risco antes de iniciar terapia com estes anti-convulsivantes. Também o HLA-B*5801 constitui um potencial biomarcador genético para SSJ/NET induzido por alopurinol, neste caso válido para diferentes populações e etnias. Outras associações têm sido descritas para populações específicas, indicando possíveis marcadores genéticos, mas sobretudo alertando para a necessidade de uma pesquisa aprofundada com vista a delinear uma região específica do HLA ou aferir novas associações em diferentes regiões do genoma.

A compreensão apurada dos mecanismos de interacção entre o HLA, a substância agressora, o RCT, bem como as células T citotóxicas e células NK, poderão facilitar o desenvolvimento de novas abordagens para o SSJ/NET. São necessários mais estudos dirigidos nesse sentido para uma melhor percepção dos mecanismos imunológicos na tentativa de aferir novos biomarcadores para a prevenção da doença.

Apesar da existência de marcadores genéticos válidos, é desejável que no futuro a compreensão da fisiopatologia conduza a novos marcadores, incluindo marcadores moleculares, para assim evitar a doença actuando na base imunológica.

É necessária a realização de estudos válidos e abrangentes. Contudo, por constituírem doenças raras, há uma grande dificuldade na realização de estudos randomizados, complicando o avanço na compreensão destas patologias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens AM JF. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmia; report of two cases in children. *American Journal of Diseases in Children*. 1922;24:526-33.
2. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1272-85.
3. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*. 1995 May;131(5):539-43.
4. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):722-8.
5. Klaus Wolff LAG, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Seventh ed: McGraw Hill; 2007.
6. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956 Nov;68(11):355-61.
7. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39.
8. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993 Jan;129(1):92-6.
9. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schroder W, Goerttler E, Ring J, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996 Jul;135(1):6-11.
10. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000 Aug;115(2):149-53.
11. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol*. 2004 Jul;140(7):890-2.
12. Aguiar D, Pazo R, Duran I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol*. 2004 Feb;66(3):345-50.

13. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, Aydin K, Canturk MT, Turanli AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 May;20(5):588-90.
14. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmun Rev.* 2008 Sep;7(8):598-605.
15. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan;128(1):35-44.
16. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(1):1-9.
17. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Apr;26(4):567-74.
18. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1600-7.
19. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Castera E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Nov;62(5):879-88.
20. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol.* 1990 Jan;126(1):37-42.
21. Naldi L, Locati F, Marchesi L, Cainelli T. Incidence of toxic epidermal necrolysis in Italy. *Arch Dermatol.* 1990 Aug;126(8):1103-4.
22. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991 Jun;127(6):839-42.
23. Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns.* 2010 Mar;36(2):152-63.
24. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002 Aug;138(8):1019-24.

25. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):25-32.
26. Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Nov;6(11):904-16.
27. Jean L. Bolognia RPR, Joseph L. Jorizzo. *Dermatology*. 2nd ed: Mosby; 2008.
28. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol*. 2000 Mar;136(3):323-7.
29. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int*. 2006 Mar;55(1):27-33.
30. Yeung CK. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Hong Kong Dermatology and Venereology Bulletin*. 2002;10(2).
31. Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Gastin IA, Cornejo-Garcia JA, Viola M, Barbaud A, et al. Pharmacogenetic determinants of immediate and delayed reactions of drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2770-7.
32. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature*. 2007 Apr 26;446(7139):975-7.
33. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Jun;22(6):298-305.
34. Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:419-66.
35. Phillips EJ, Mallal SA. HLA and drug-induced toxicity. *Curr Opin Mol Ther*. 2009 Jun;11(3):231-42.
36. Lavergne SN, Park BK, Naisbitt DJ. The roles of drug metabolism in the pathogenesis of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;8(4):299-307.
37. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008 Dec;14(12):1343-50.
38. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ*. 1998 Apr 25;316(7140):1295-8.
39. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;7(4):317-23.
40. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int*. 2010 Dec;59(4):325-32.

41. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsih MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004 Apr 1;428(6982):486.
42. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Apr;16(4):297-306.
43. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007 May;48(5):1015-8.
44. Wu XT, Hu FY, An DM, Yan B, Jiang X, Kwan P, et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav*. 2010 Nov;19(3):405-8.
45. Locharernkul C, Loplumlert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*. 2008 Dec;49(12):2087-91.
46. Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 Nov-Dec;75(6):579-82.
47. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008 Feb;18(2):99-107.
48. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2006 Sep;7(6):813-8.
49. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008 Nov;9(11):1617-22.
50. Kim SH, Ye YM, Palikhe NS, Kim JE, Park HS. Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):280-90.
51. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2009 Apr;22(2):144-9.
52. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2011 Mar;38(3):246-54.
53. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2461-5.

54. Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, Fujiwara T, Kaniwa N, Saito Y, et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*. 2010 Feb;51(2):297-300.
55. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011 Mar 1;20(5):1034-41.
56. Ueta M, Sotozono C, Tokunaga K, Yabe T, Kinoshita S. Strong association between HLA-A*0206 and Stevens-Johnson syndrome in the Japanese. *Am J Ophthalmol*. 2007 Feb;143(2):367-8.
57. Hu FY, Wu XT, An DM, Yan B, Stefan H, Zhou D. Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population. *Seizure*. 2011 Mar;20(2):160-2.
58. An DM, Wu XT, Hu FY, Yan B, Stefan H, Zhou D. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B*1502 in a Han Chinese population. *Epilepsy Res*. 2010 Dec;92(2-3):226-30.
59. Kazeem GR, Cox C, Aponte J, Messenheimer J, Brazell C, Nelsen AC, et al. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep;19(9):661-5.
60. Ferrell PB, Jr., McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1543-6.
61. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Genetic predisposition of life-threatening antiepileptic-induced skin reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Jan;9(1):15-21.
62. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Mar 15;102(11):4134-9.
63. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Sep;19(9):704-9.
64. Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity? *Dermatology*. 2007;215(1):86-8.

65. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1121-2.
66. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):727-32.
67. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004 Mar;5(2):203-11.
68. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):99-102.
69. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 May 1;45(1):1-3.
70. Waters LJ, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Prospective HLA-B*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS*. 2007 Nov 30;21(18):2533-4.
71. Park WB, Choe PG, Song KH, Lee S, Jang HC, Jeon JH, et al. Should HLA-B*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir? *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 1;48(3):365-7.
72. Nakamura Y. Pharmacogenomics and drug toxicity. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):856-8.
73. Tohkin M, Ishiguro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, Hasegawa R. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25(2):122-33.
74. Gatanaga H, Honda H, Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics*. 2008 Feb;9(2):207-14.
75. Elzagallaai AA, Garcia-Bournissen F, Finkelstein Y, Bend JR, Rieder MJ, Koren G. Severe bullous hypersensitivity reactions after exposure to carbamazepine in a Han-Chinese child with a positive HLA-B*1502 and negative in vitro toxicity assays: evidence for different pathophysiological mechanisms. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18(1):e1-9.
76. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002 Aug;2(4):301-5.
77. Rozieres A, Vocanson M, Said BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):305-10.

78. Paquet P, Pierard GE. Toxic epidermal necrolysis: revisiting the tentative link between early apoptosis and late necrosis (review). *Int J Mol Med*. 2007 Jan;19(1):3-10.
79. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol*. 2006 Feb;154(2):319-24.
80. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996 Apr;134(4):710-4.
81. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Nov;114(5):1209-15.
82. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pirson J, Pierard G. Analytical quantification of the inflammatory cell infiltrate and CD95R expression during treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res*. 2005 Dec;297(6):266-73.
83. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):155-61.
84. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci*. 2008 Dec;52(3):151-9.
85. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998 Oct 16;282(5388):490-3.
86. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*. 2003 May;162(5):1515-20.
87. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int*. 2006 Mar;55(1):9-16.
88. Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P, Micheau O, Limat A, Saurat JH, et al. Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. *J Biol Chem*. 2003 May 2;278(18):16183-8.
89. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):992-1000.

90. French LE, Trent JT, Kerdel FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol.* 2006 Apr;6(4):543-9.
91. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002 Apr;118(4):728-33.
92. Nagy N, McGrath JA. Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology.* 2010 Jan;56(1):91-9.
93. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 6;151(7):514-5.
94. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):241-53.
95. Murata J, Abe R. Soluble Fas ligand: is it a critical mediator of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome? *J Invest Dermatol.* 2007 Apr;127(4):744-5.

ANEXOS

Parâmetro	Pontuação	SCORTEN (Σ pontuação)	Mortalidade prevista (%)
Idade > 40 anos	Sim=1; Não=0	0-1	3.2
Neoplasia	Sim=1; Não=0	2	12.1
Taquicardia (>120bpm)	Sim=1; Não=0	3	35.8
Superfície inicial afectada >10%	Sim=1; Não=0	4	58.3
Ureia sérica >10mmol/l	Sim=1; Não=0	>5	90
Glicose sérica >14mmol/l	Sim=1; Não=0		
Bicarbonatos >20mmol/l	Sim=1; Não=0		

Tabela I – SCORTEN: Escala de avaliação utilizada para estimar a gravidade da NET e aferir o risco de morte.

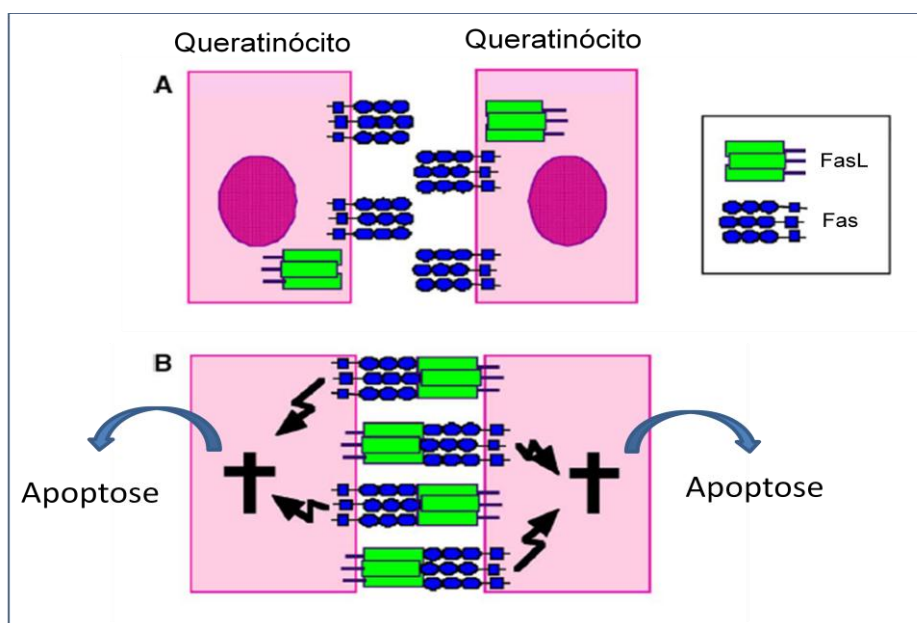


Figura I – Morte celular pela via Fas/FasL activada entre queratinócitos. Um possível mecanismo de amplificação da apoptose verificada no SSJ/NET.

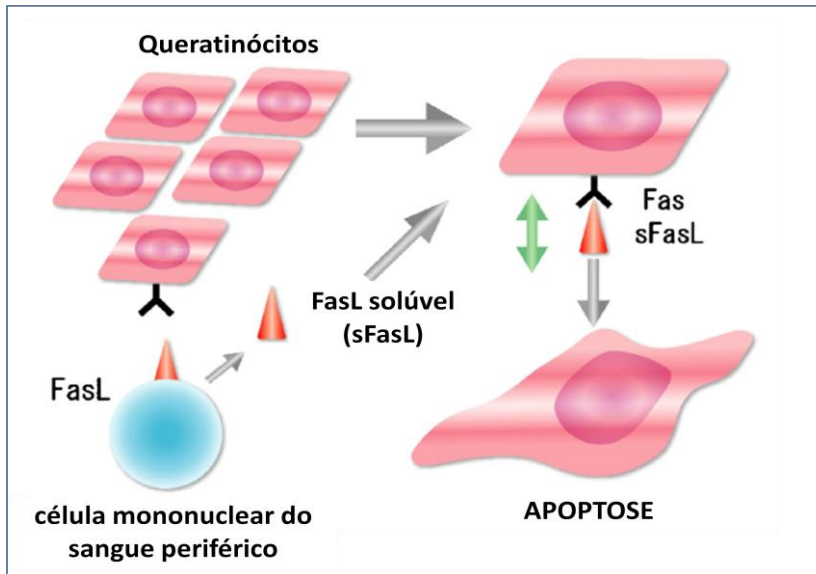


Figura II – Apoptose dos queratinócitos mediada pela molécula sFasL.

Inicialmente sFasL é libertada pelas células mononucleares do sangue periférico, nomeadamente pelas células T activadas pelo fármaco. O sFasL em circulação é capaz de promover a apoptose dos queratinócitos.